

14 DEC 2004

PCT/JP03/07695

17.06.03

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

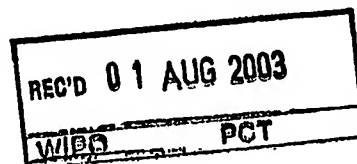
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年12月13日

出願番号  
Application Number: 特願2002-362343  
[ST. 10/C]: [JP2002-362343]

出願人  
Applicant(s): 鐘淵化学工業株式会社



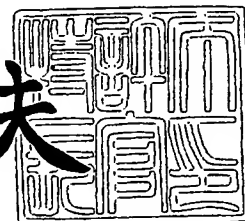
PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



2003年 7月18日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3057246

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4941

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社  
高砂工業所内

【氏名】 眞戸原 久美

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社  
高砂工業所内

【氏名】 長嶋 伸夫

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代表者】 武田 正利

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-306445

【出願日】 平成14年10月22日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005027

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

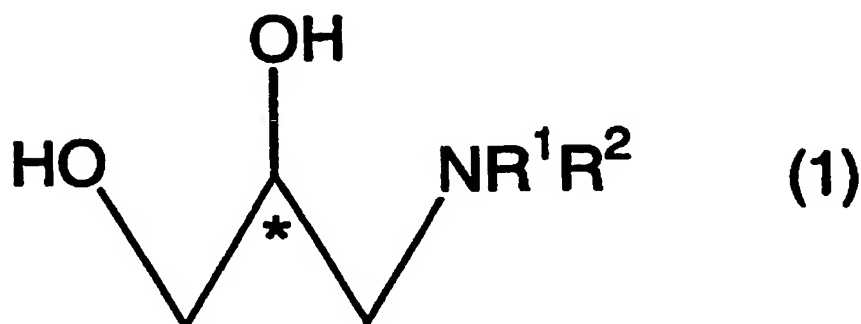
【発明の名称】 光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法並びにその合成中間体およびそれらの製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

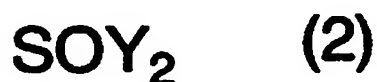
【化 1】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が一緒になってのアミノ保護基を表す。)

で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、一般式 (2)

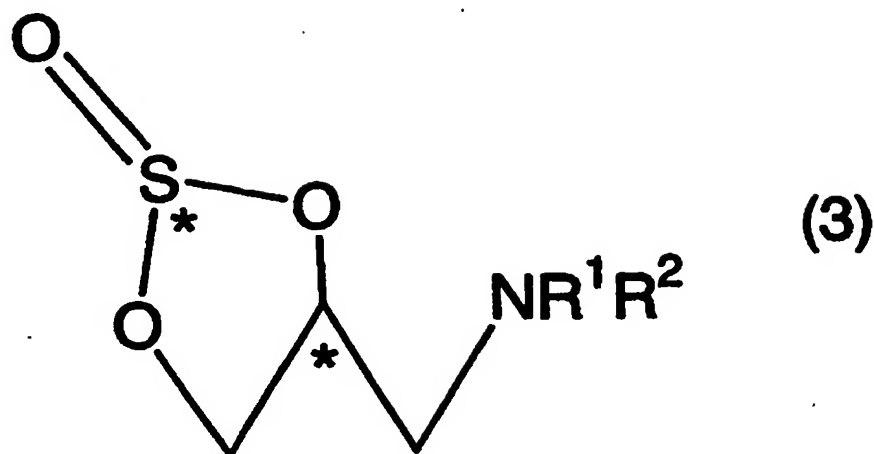
【化 2】



(式中、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。)

で表される化合物と反応させることよくなる、一般式 (3)

【化3】

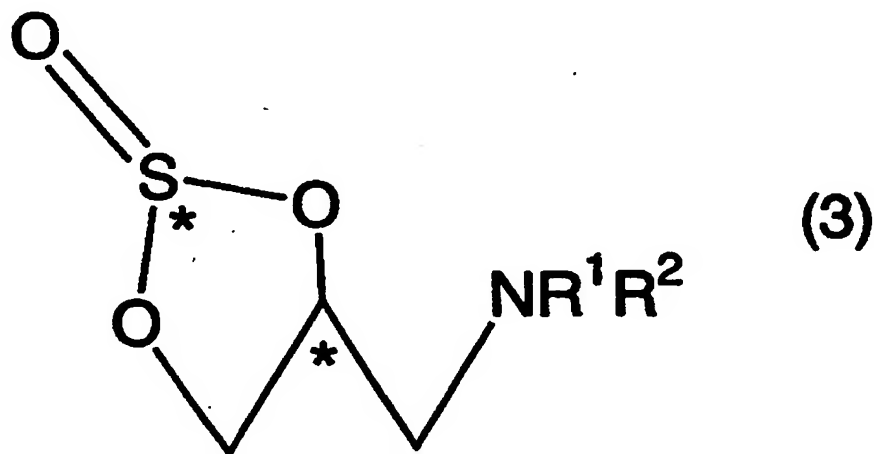


(式中、Xはハロゲン原子を\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。) で表される光学活性化合物の製造方法。

【請求項2】

一般式 (3)

【化4】

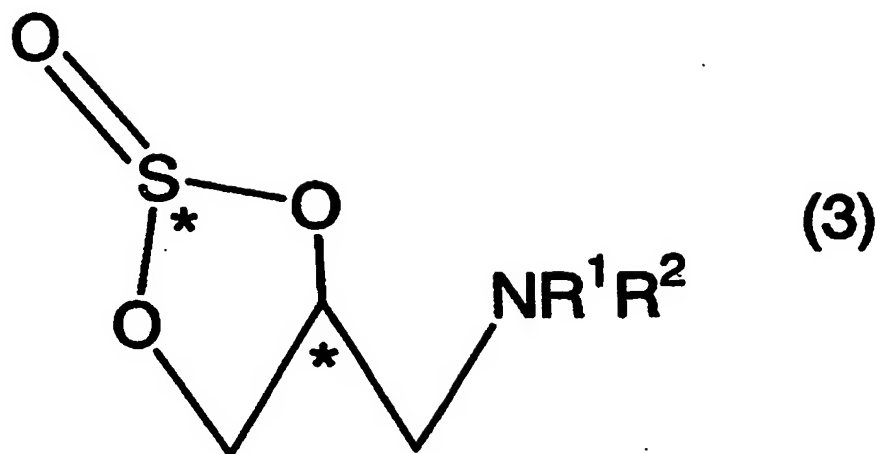


(式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基を表す。) で表される光学活性化合物。

【請求項3】

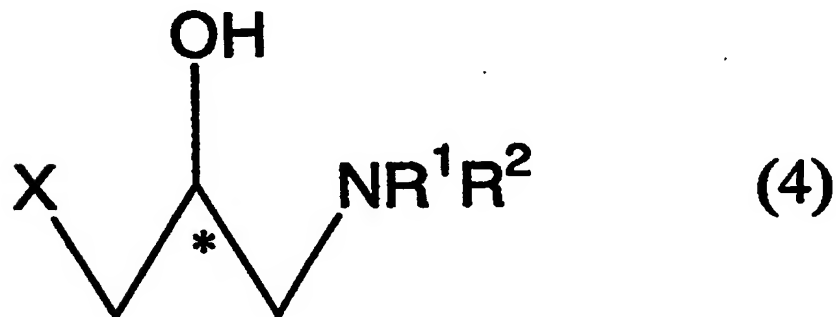
一般式 (3)

【化5】



(式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、または $R^1$ 、 $R^2$ が一緒になってイミド系のアミノ保護基を表す。)で表される光学活性化合物を開環させることよる、一般式(4)

【化6】



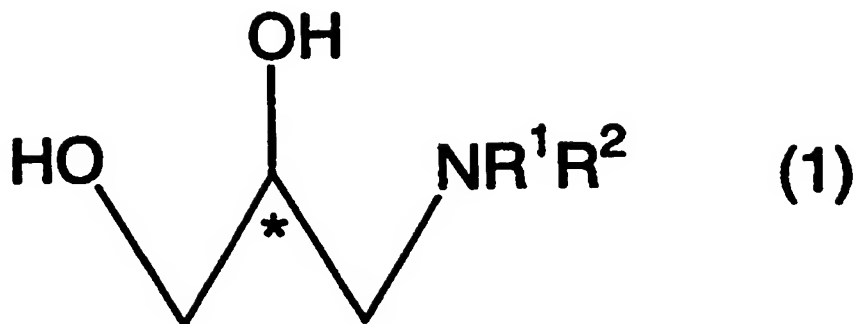
(式中、Xはハロゲン原子を、\*は不斉炭素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物の製造方法。

【請求項4】

一般式(1)

【化7】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、または $R^1$ 、 $R^2$ が一緒になってイミド系のアミノ保護基を表す。)

で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、一般式 (2)

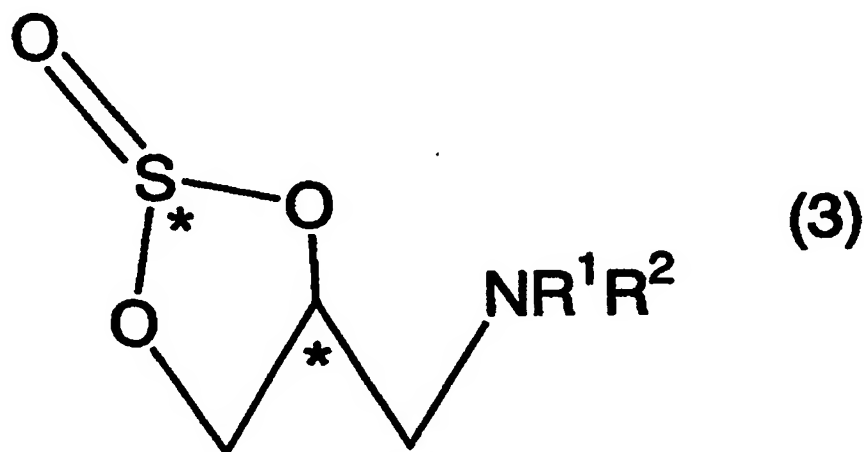
【化8】



(式中、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。)

で表される化合物と反応させ、一般式 (3)

【化9】

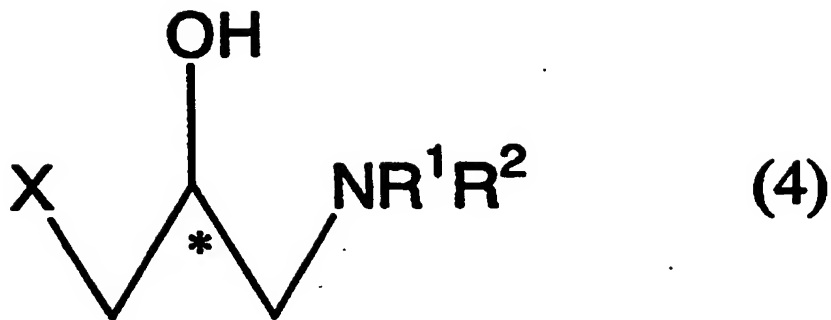


(式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物を製造し、続いて開環させることよりなる、一般式 (

4)

【化10】



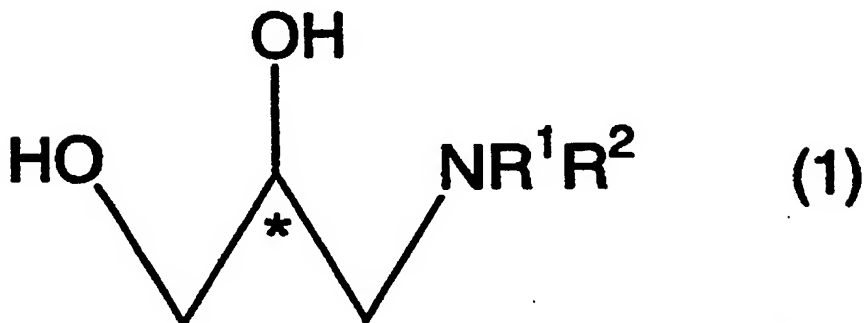
(式中、Xはハロゲン原子を、\*は不斉炭素原子を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物の製造方法。

【請求項5】

一般式(1)

【化11】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が一緒になってイミド系のアミノ保護基を表す。)

で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールを、一般式(2)

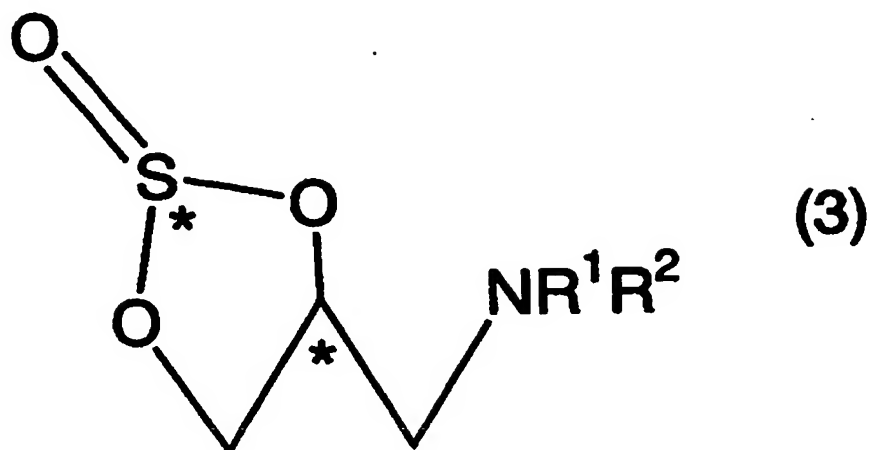
【化12】



(式中、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。)

で表される化合物と反応させ、一般式(3)

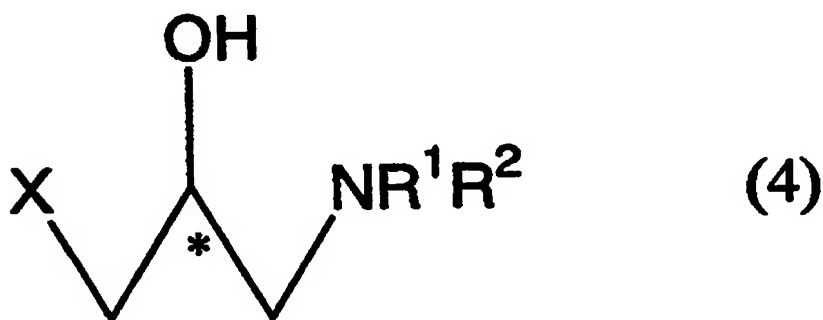
【化13】



(式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、R¹、R²は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物を製造し、続いて開環させることにより、一般式(4)

【化14】

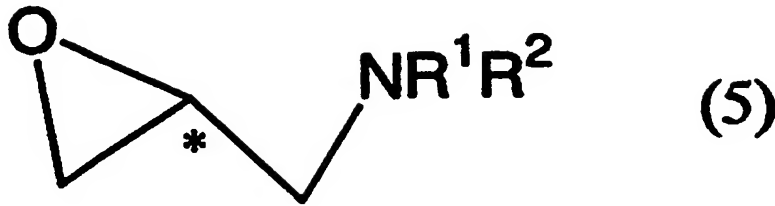


(式中、Xはハロゲン原子を、\*は不斉炭素原子を表し、R¹、R²は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物を製造し、さらに塩基の存在下に開環させることよりなる、一般式(5)



【化 15】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。)  
で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法。

【請求項 6】

$R^1$ がベンジルオキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基またはベンゾイル基である請求項 1、3、4 または 5 に記載の製造方法。

【請求項 7】  $R^1$ 、 $R^2$ がフタロイル基である請求項 1、3、4 または 5 に記載の製造方法。

【請求項 8】

$R^1$ がベンジルオキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基またはベンゾイル基である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

Y が塩素原子、臭素原子、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基またはイソプロポキシ基である請求項 1、4、5、6 または 7 に記載の製造方法。

【請求項 10】

開環の試剤として塩化リチウム、臭化リチウム、臭化ナトリウムからなる群より選択される少なくとも一種を用いる請求項 3、4、5、6、7 または 9 に記載の製造方法。

【請求項 11】

X が塩素原子または臭素原子である請求項 3、4、5、6、7、9 または 10 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、農薬、医薬品等の製造中間体として有用な、光学活性 1-置換アミノ

ー2, 3-エポキシプロパンの製造方法並びにその合成中間体およびそれらの製造方法に関するものである。例えば、光学活性1-置換アミノー2, 3-エポキシプロパンはHIVプロテアーゼインヒビター（ジャーナル・オブ・ザ・メディシナル・ケミストリー（Journal of the Medicinal Chemistry）、37巻、22号、3707（1994））の中間体やオキサゾリジノン骨格を有する抗菌剤（WO02/32857）の中間体等として極めて有用である。

### 【0002】

#### 【従来の技術】

光学活性1-置換アミノー2, 3-エポキシプロパンの製法としては以下の方法が知られている。

（1）光学活性グリシドールとアンモニアとの反応により得られるアミノプロパンジオールのアミノ基を保護し、続いて1, 2-ジオールの一級水酸基を選択的にトシル化した後、閉環して製造する方法（例えば、非特許文献1または特許文献1参照。）。

（2）アジ化トリメチルシリルを触媒量の光学活性Cr(III)錯体の共存下、ラセミ体エピクロロヒドリンと反応させて光学分割することにより得られる光学活性1-アジド-3-クロロ-2-プロパノールを還元、アセチル化した後、閉環して製造する方法（例えば、非特許文献2参照。）。

（3）光学活性3-ヒドロキシブチロラクトンを開環、アセトニド化、加水分解してブタン酸誘導体とし、続いてクルティウス転位反応、脱アセトニド化反応および閉環反応等を行って製造する方法（例えば、特許文献2参照。）。

（4）光学活性1-アミノ-3-クロロ-2-プロパノール塩酸塩のアミノ基を保護し、閉環反応を行って製造する方法（例えば、特許文献3参照。）。

しかしながら、（1）の方法では、一般に1, 2-ジオールの一級水酸基選択的トシル化における位置選択性が完全ではなく、二級水酸基のみがトシル化されたものや両水酸基がトシル化されたもの等が副生し、製造されるアミノエポキシプロパン誘導体の収量および光学純度の低下が問題となる。また、（2）の方法は基本的に光学分割であるため、目的生成物の収率が良好ではなく、かつ、数種の

副生物生成も認められているため、目的生成物とこれらの効率的分離の点で問題がある。また、危険性の高いアジド誘導体を製造途上で生成させている点も工業的には問題である。また、(3)の方法は製造工程数が多く、かつ、製造途上で危険性の高いアシルアジド誘導体を利用していることから、工業的に有利な製造方法であるとはいえない。さらに、(4)の方法は原料の光学活性1-アミノ-3-クロロ-2-プロパノール塩酸塩の合成が多段階である点が問題である。以上のように、光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンの従来製造技術にはいずれも問題点が存在しており、経済性の高い工業的製造方法としては、解決すべき課題を有している。

**【0003】****【特許文献1】**

国際公開第93/1174号パンフレット

**【0004】****【特許文献2】**

国際公開第99/52855号パンフレット

**【0005】****【特許文献3】**

国際公開第02/32858号パンフレット

**【0006】****【非特許文献1】**

ジャーナル・オブ・ザ・メディシナル・ケミストリー (Journal of the Medicinal Chemistry)、37巻、22号、3707 (1994)

**【0007】****【非特許文献2】**

テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、37巻、44号、7939 (1996)

**【0008】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明は、上記現状に鑑み、効率的かつ経済的であり、工業的に好適に実施することができる光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法を提供することを目的とするものである。

【0009】

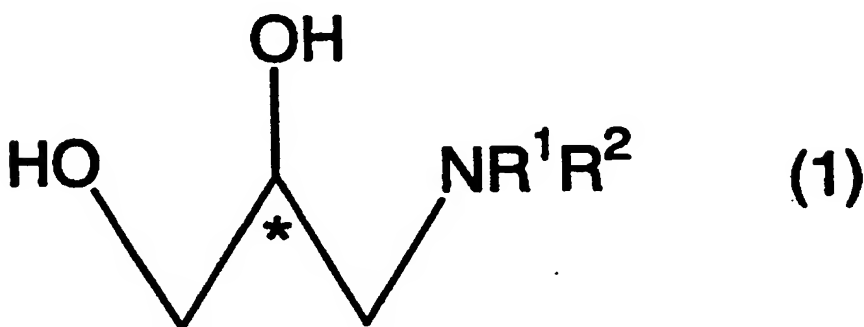
【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、

一般式 (1)

【0010】

【化16】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、R¹、R²はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、またはR¹、R²が一緒になってイミド系のアミノ保護基を表す。)  
で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、一般式 (2)

【0011】

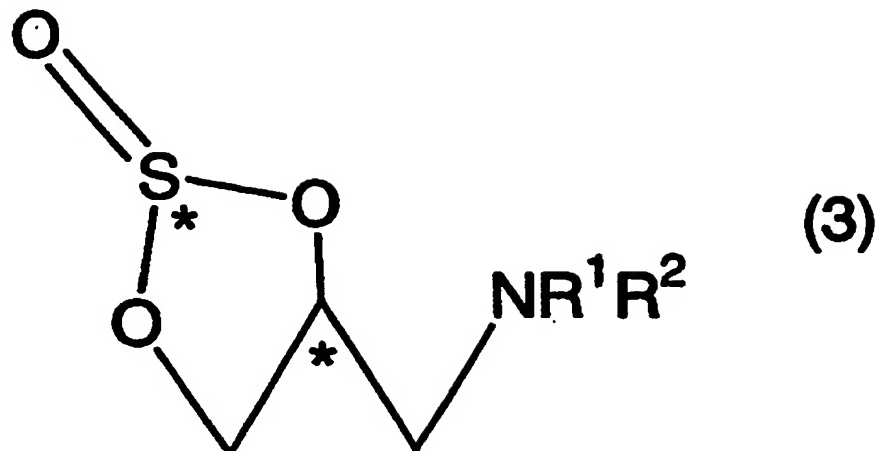
【化17】

**SOY<sub>2</sub> (2)**

(式中、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。)  
で表される化合物と反応させ、一般式 (3)

【0012】

【化18】

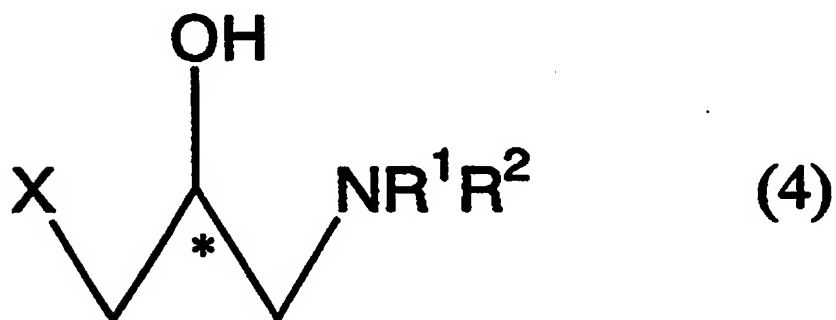


(式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物を製造し、続いて開環させることにより、一般式(4)

【0013】

【化19】

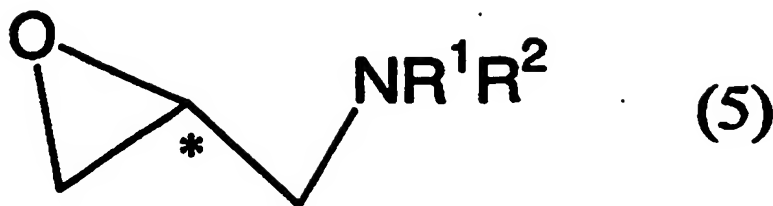


(式中、Xはハロゲン原子を、\*は不斉炭素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性化合物を製造し、さらに塩基の存在下に閉環させることよりなる、一般式(5)

【0014】

【化 20】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法である。

また、本発明は、

一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、一般式 (2) で表される化合物と反応させることよくなる、光学活性化合物 (3) の製造方法；

光学活性化合物 (3) ；

一般式 (3) で表される光学活性化合物を開環させることよくなる、光学活性化合物 (4) の製造方法；

一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、一般式 (2) で表される化合物と反応させ、光学活性化合物 (3) を製造し、続いて開環させることよくなる、光学活性化合物 (4) の製造方法でもある。

【0015】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明においては、まず、一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、一般式 (2) で表される化合物と反応させ、一般式 (3) で表される光学活性化合物を製造するが、本工程について説明する。

一般式 (1) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールは、公知の方法に準じて、例えば光学活性 1-クロロ-2, 3-プロパンジオールを、塩化アンモニウムが存在下、アンモニア水と反応させることにより、光学活性 1-アミノ-2, 3-プロパンジオールに変換し (特開平 3-41056)、

引き続きアミノ基を保護する方法、または光学活性グリセロールをアセトニド保護体に変換し、光延反応により1-アミノ-2, 3-プロパンジオールのフタルイミド保護体へと誘導する方法(テトラヘドロン・アシンメトリー(Tetrahedron Asymmetry)、7巻、8号、2411(1996))等により製造することができる。

上記のアミノ基の保護反応は、例えば、Green, T. W., Wuts, P. G. M著、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス 第三版(Protective Groups In Organic Synthesis Third Edition), John Wiley & Sons, 494頁から572頁に記載されている方法により行うことができる。

また、光学活性1-クロロ-2, 3-プロパンジオールはその立体配置が(R)または(S)のいずれのものをも用いることができ、従って、上記により製造される一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールにおける立体配置も(R)または(S)のいずれかとなり、両立体配置の一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールが本発明の対象として含まれる。

一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールにおいて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が一緒になってイミド系のアミノ保護基を表し、例えば、カルバメート系のアミノ保護基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、ビス-(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル基、フェナシルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカル

ルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-プロモベンジルオキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、アシル系のアミノ保護基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、2-クロロアセチル基、2-プロモアセチル基、2-ヨードアセチル基、2, 2-ジクロロアセチル基、アロイル系のアミノ保護基としては、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイル基、3-アセトキシ-2-メチルベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、イミド系のアミノ保護基としては、フタロイル基、テトラクロロフタロイル基、4-ニトロフタロイル基等が挙げられる。保護基導入剤の工業的入手性や経済性等から、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、フタロイル基であり、より好ましくはt-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはフタロイル基である。

一般式(2)で表される化合物において、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を表し、例えば、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基等が挙げられる。一般式(2)で表される化合物の入手性の容易さ等から、ハロゲン原子として好ましくは塩素原子または臭素原子であり、低級アルコキシ基として好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基である。

したがって、一般式(2)で表される化合物としては、フッ化チオニル、塩化チ



オニル、臭化チオニル、ヨウ化チオニル、亜硫酸ジメチル、亜硫酸ジエチル、亜硫酸n-プロピル、亜硫酸イソプロピル、亜硫酸n-ブチル、亜硫酸sec-ブチル、亜硫酸t-ブチルが挙げられ、特に好ましくは、塩化チオニル、臭化チオニル、亜硫酸ジメチル、亜硫酸ジエチル、亜硫酸n-プロピル、亜硫酸イソプロピルである。

上述した一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールと一般式(2)で表される化合物との反応により製造される、一般式(3)で表される光学活性化合物中の各置換基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は上記で説明したものと全く同様なものであり、置換基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>がそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基である場合は新規化合物である。

一般式(3)で表される光学活性化合物で表される新規化合物は、例えばHIVプロテアーゼインヒビター(ジャーナル・オブ・ザ・メディシナル・ケミストリー(Journal of the Medicinal Chemistry)、37巻、22号、3707(1994))の中間体やオキサゾリジノン骨格を有する抗菌剤(WO02/32857)の中間体等を製造する場合、極めて重要な中間体である。また、一般式(3)で表される光学活性化合物で表される新規化合物の製造により、一般式(5)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンを効率的かつ工業的に有利に製造することができる。

また、一般式(3)で表される光学活性化合物が一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールと一般式(2)で表される化合物との反応により生成する際に、新たに不斉硫黄原子がひとつ生成するが、この際の立体選択性は一般に乏しく、従って、(R)または(S)の各立体配置を有した両不斉硫黄原子がどちらか一方にあまり偏ることなく生成する。即ち、光学的に純粋な(R)または(S)の一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールを使用した場合には、ほぼ同量の二種のジアステレオマー混合物が、また、光学的に純粋ではない(R)または(S)の一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールを使用した場合には、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジ

オールの光学純度を反映した形で、四種のジアステレオマー混合物が生成することになるが、これらのいずれの場合もが本発明の対象として含まれる。

一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールに対する一般式(2)で表される化合物の使用量は通常は過剰量を使用し、下限は100mol%であり、上限は1000mol%であるが、反応速度や経済性の面から、好ましい下限は105mol%、好ましい上限は300mol%である。

。

また、上記反応では通常溶媒が使用され、使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtertブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して使用してもよい。好ましくはトルエン、塩化メチレンが多用される。また、溶媒を使用しない無溶媒反応として上記反応を行うことも可能である。

上記溶媒の使用量は特に制限されるものではないが、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールに対して下限は1ml/gの量であり、上限は100ml/gの量ある。反応の操作性や経済性を考慮すれば、好ましい下限は2ml/gの量であり、好ましい上限は30ml/gの量である。

Yがハロゲン原子の場合、反応で生成するハロゲン化水素の中和のために、例えばアミン等を添加してもよいが、添加しなくとも上記反応を行うことも可能である。特に一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールに発生するハロゲン化水素に対して弱い官能基が存在する場合には、アミ

ン等の添加が好ましい。アミンを添加する場合のアミンとしては特に限定されないが、好ましくはトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第三級アミン、ピリジンである。

上記アミンの添加量は一般式(1)で表される化合物に対して、下限は200 mol %であり、上限は2000 mol %である。経済性を考慮すれば、好ましい下限は200 mol %であり、好ましい上限は600 mol %である。

Yが低級アルコキシ基の場合、必要に応じて酸触媒または塩基触媒を添加してもよい。酸触媒としては、例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、樟脳スルホン酸等の有機スルホン酸が挙げられる。塩基としてはリチウム-t-ブトキシド、ナトリウム-t-ブトキシドがあげられる。

上記触媒の添加量は、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールに対して、酸触媒の場合、下限は1 mol %であり、上限は50 mol %であり、好ましい下限は1 mol %であり、好ましい上限は25 mol %である。塩基触媒の場合、下限は1 mol %、上限は50 mol %であり、好ましい下限は1 mol %であり、好ましい上限は10 mol %である。

また、Yが低級アルコキシ基の場合、反応の進行と共にアルコキシ基に対応して生成するアルコールを必要に応じて留去し、反応の平衡を生成物側に偏らせるようにするのが好ましい。

反応温度は用いる溶媒の種類や酸触媒の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は0℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好ましい上限は50℃である。

反応時間は用いる一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオール及び一般式(2)で表される化合物の種類あるいは反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~24時間程度である。

また、反応の進行度合いは通常の実験手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールの消失

を以って反応の終点を知ることができる。

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば、水を反応液に添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水、希塩酸水溶液または飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て目的生成物の単離を行うことができる。また、反応液から反応溶媒を減圧留去するだけで目的生成物を濃縮物として単離してもよい。また、必要であれば、例えば、カラムクロマトグラフィーによる分離、精製を行ってもよい。

上記で説明した工程に続いて、本発明においては、一般式(3)で表される光学活性化合物を開環することにより、一般式(4)で表される光学活性化合物を製造するが、次に本工程について説明する。

一般式(4)で表される光学活性化合物において、化合物中の各置換基 $R^1$ 、 $R^2$ は既に上記で説明したものと全く同様なものである。また、一般式(4)で表される光学活性化合物において、Xはハロゲン原子を表し、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくは塩素原子、臭素原子である。

一般式(4)で表される光学活性化合物はひとつの不斉炭素原子を有するが、その立体配置は一般式(4)で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置に由来しており、本工程の開環反応に際して、該不斉炭素原子が反応に関与することはないため、一般式(3)で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置が変化することなく、一般式(4)で表される光学活性化合物の不斉炭素原子の立体配置に引き継がれるものである。

本工程の開環反応に使用される試剤としては、一般式(3)で表される光学活性化合物に置換反応を起こしてハロゲン原子Xを導入する能力を有するものが用いられ、例えば、フッ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウムが挙げられる。好ましくは、塩化リチウム、臭化リチウム、臭化ナトリウムである。

上記開環反応試剤の使用量は、一般式(3)で表される光学活性化合物に対して下限は100mol%、上限は1500mol%である。好ましい下限は150

mol%であり、好ましい上限は600mol%である。

また、上記反応では通常溶媒が使用され、使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtertブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して使用してもよい。好ましくはアセトン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒が多用される。

上記溶媒の使用量は特に制限されるものではないが、一般式(3)で表される光学活性化合物に対して下限は1ml/gの量であり、上限は100ml/gの量である。反応の操作性や経済性を考慮すれば、好ましい下限は2ml/gの量であり、好ましい上限は20ml/gの量である。

反応温度は用いる溶媒の種類や用いる一般式(3)で表される光学活性化合物の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-20℃であり、上限は180℃である。好ましい下限は30℃であり、好ましい上限は150℃である。

反応時間は用いる一般式(3)で表される光学活性化合物の種類や反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~40時間程度である。

また、反応の進行度合いは通常分析手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式(3)で表される光学活性化合物の消失を以って反応の終点を知ることができる。

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば必要に応じて希塩酸水溶液を添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン

、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て、目的生成物の単離を行うことができる。また、必要であれば、カラムクロマトグラフィーによる分離、精製を行ってもよい。

上記で説明した工程に続いて、本発明においては、一般式(4)で表される光学活性化合物を塩基の存在下に閉環させることにより、一般式(5)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンを製造するが、最後に本工程について説明する。

一般式(5)で表される1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンにおいて、各置換基 $R^1$ 、 $R^2$ は既に上記で説明したものと全く同様なものである。一般式(5)で表される1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンはひとつの不斉炭素原子を有しており、その立体配置は、一般式(4)で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置に由来しており、一般に本工程の閉環反応に際して立体配置が変化することはないため、一般式(4)で表される光学活性化合物の不斉炭素原子の立体配置がそのまま引き継がれるものである。

本工程の閉環反応に使用される塩基としては、特に限定されないが、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、リチウム、ナトリウム、カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドである。

上記塩基の使用量は、使用する塩基の種類によっても異なるが、一般式(4)で表される光学活性化合物に対して下限は100mol%、上限は500mol%である。好ましい下限は110mol%であり、好ましい上限は300mol%である。

また、反応には通常溶媒が使用されるが、溶媒としては、反応を阻害しないもの

であれば特に限定されず、また、使用する塩基の種類によっても異なるが、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtertブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して用いてもよい。例えば、上記塩基として炭酸カリウムを用いた場合には、好ましい溶媒としてアルコール系溶媒やケトン系溶媒が多用される。

反応温度は用いる溶媒の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-20℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好ましい上限は100℃である。

反応時間は用いる一般式(4)で表される光学活性化合物の種類や反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~72時間程度である。

また、反応の進行度合いは通常的分析手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式(4)で表される光学活性化合物の消失を以って反応の終点を知ることができる。

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば、水を反応液に添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て目的生成物の単離を行うことができる。また、必要であれば、例えば、カラムクロマトグラフィーによる精製を行って目的生成物の純度を高めてもよい。

## 【0016】

## 【実施例】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。なお、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）の分析は、特に記載のない実施例では、以下の条件にて行った。

カラム：n a c a l a i C8 4.6 mm I. D. × 250 mm

移動相：10 mM {NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>} 水溶液 (pH = 6.8) / アセトニトリル = 1 / 1 (vol / vol)

流速：1 ml / min

検出：UV 254 nm

カラム温度：40 °C

注入量：10 μl

また、光学純度分析は光学活性分析カラムを装着した高速液体クロマトグラフィーにより実施した。特に記載のない実施例では、以下の条件で分析した。

カラム：CHIRALCEL OD-H 4.6 mm I. D. × 250 mm

移動相：n-ヘキサン / イソプロパノール = 95 / 5 (vol / vol)

流速：0.5 ml / min

検出：UV 254 nm

カラム温度：40 °C

注入量：10 μl

(実施例1) (2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 1, 3, 2, 4-ジオキサチオラン-2-オンの製造

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール 2.068 g (9.18 mmol) をクロロホルム 40 ml に溶解させ、氷冷下に塩化チオニル 2.85 g (23.8 mmol、260 mol %) を10分間かけて滴下し、さらにトリエチルアミン 3.72 g (36.7 mmol、400 mol %) を15分かけて滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、水 10 ml を加えて反応を停止し、ジエチルエーテル 30 ml で2回抽出した。全有機層を2N 塩酸 30 ml で2回、



飽和食塩水 30 ml で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、真空乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン 2.22 g を赤褐色油状のジアステレマー混合物として得た。収率 89.2%。  
HPLC 保持時間: 17.40 分、18.8 分

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.31 (5H, m), 5.37, 5.07 (1H, bs×2), 5.13 (2H, s), 5.02-5.08, 4.22-4.19 (2H, m×2), 4.74-4.70, 3.67-3.65 (2H, m×2), 4.53-4.41, 3.58-3.41 (1H, m×2)

(実施例 2) (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オンの製造

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール 334.1 mg (1.48 mmol) をトルエン 5 ml に懸濁させ、氷冷下に塩化チオニル 0.25 ml (3.43 mmol, 231 mol%) を一括添加した。さらにトリエチルアミン 0.9 ml (6.46 mmol, 435 mol%) を 5 分かけて滴下した。滴下終了後、氷冷下に 140 分、室温で 35 分攪拌した。反応混合物を再度氷冷し、トルエン 8 ml と冷水 6 ml を添加した。有機層を分液後、水層をトルエン 5 ml で 2 回抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出液: トルエン→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/5 (容量比; 以下同) →ジエチルエーテル/ヘキサン=2/1)、(2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン 369.5 mg を橙黄色油状のジアステレマー混合物として得た。収率 91.8%。

(実施例 3) (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オンの製造

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール 331.6 mg (1.47 mmol)、亜硫酸ジメチル 209.4 m

g (1.9 mmol, 12.9 mol%) 及びメタンスルホン酸 1.6 mg (0.017 mmol, 1.13 mol%) をトルエン 4 ml に懸濁させ、130 分還流させた。反応混合物を薄層クロマトグラフィーにて調べたところ、原料のジオールがかなり残存していたため、亜硫酸ジメチル 556.1 mg (5.05 mmol, 34.3 mol%, 合計で 47.2 mol%) を追加し、さらに 7 時間還流させた。還流中に低沸点の留出液を抜き取った。反応液を室温まで放冷した後、トリエチルアミン 3 滴にて中和し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出液: トルエン→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/5→ジエチルエーテル/ヘキサン=2/1→ジエチルエーテル→酢酸エチル)、(2R/S, 4S)-4-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ]-1,3,2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン 263 mg を無色油状のジアステレマー混合物として得た。収率 65.8%。また、原料の (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2,3-プロパンジオール 94.7 mg を白色結晶として回収した。収率 28.6%。

(実施例 4) (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-クロロ-2-プロパノールの製造

実施例 1 で得られた (2R/S, 4S)-4-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ]-1,3,2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン 2.12

g をジメチルホルムアミド 40 ml に溶解させ、氷冷下に塩化リチウム 1.56 g (36.7 mmol, 40.0 mol%) を添加し、80 °C で 12 時間攪拌した。室温まで冷却し、1N 塩酸 20 ml を加えて反応を停止した。酢酸エチル 40 ml で 3 回抽出し、全有機層を水 100 ml で 3 回、飽和食塩水 100 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、真空乾燥して、粗生成物 1.84 g を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (溶出液: 酢酸エチル/トルエン=1/3)、(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-クロロ-2-プロパノール 1.72 g を無色油状化合物として得た。収率 90.5%。

HPLC 保持時間: 5.45 分

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.32 (5H, m),

5. 12 (1H, bs), 5. 11 (2H, s), 4. 10-3. 94 (1H, m), 3. 60-3. 50 (2H, m), 3. 48-3. 46 (1H, m), 3. 34-3. 28 (1H, m), 3. 14 (1H, bs)

(実施例5) (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-ブromo-2-プロパノールの製造

実施例3で得られた (2R/S, 4S)-4-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]-1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン263 mgをアセトニトリル10 mlに溶解させ、室温下に、臭化リチウム200 mg (2.3 mmol, 237mol%) を添加し、7時間還流、攪拌した。室温まで冷却し、酢酸74 mgを加えて反応を停止した。溶媒を減圧留去した後、4N 塩酸0.5 mlを添加し、ジエチルエーテル6 ml/ヘキサン3 mlの混合溶媒で2回抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルの短カラムを通して濾過、ジエチルエーテル3 mlにてシリカゲルを洗浄した。濾液を減圧濃縮した後、真空乾燥して、(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-ブromo-2-プロパノール250.3 mgを無色油状化合物として得た。収率89.6%。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.33 (5H, m), 5.19 (1H, bs), 5.11 (2H, s), 3.95-3.94 (1H, m), 3.49-3.38 (3H, m), 3.36-3.29 (1H, m), 3.11 (1H, bs)

(実施例6) (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-ブromo-2-プロパノールの製造

実施例2で得られた (2R/S, 4S)-4-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]-1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン369.5 mgを1, 2-ジメトキシエタン12 mlに溶解させ、室温下に、臭化リチウム326 mg (3.75 mmol, 275mol%) を添加し、14時間還流、攪拌した。室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、4N 塩酸0.5 mlと水1 mlを添加し、ジエチルエーテル6 ml/ヘキサン3 mlの混合溶媒で2回抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲル

の短カラムを通して濾過、ジエチルエーテル 6 ml にてシリカゲルを洗浄した。濾液を減圧濃縮した後、真空乾燥して、(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-ブロモ-2-プロパノール 371.6 mg を黄橙色油状化合物として得た。収率 94.7%。

(実施例 7) (S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造

実施例 4 で得られた (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-クロロ-2-プロパノール 1.32 g をメタノール 13 ml に溶解させ、氷冷下に、炭酸カリウム 756 mg (5.47 mmol、100 mol%) を添加し、同温度で 1.00 分攪拌した後、室温にてさらに 4 時間攪拌した。途中、室温での攪拌 1 時間後と 2 時間後に 76.2 mg (0.55 mmol、10 mol%) と 75.3 mg (0.54 mmol、10 mol%) の炭酸カリウムを追加した。反応液に酢酸 408.2 mg (6.8 mmol) を添加した後、不溶固体を濾別、酢酸エチル 10 ml で洗浄した。濾液を減圧濃縮して得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出液: トルエン→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/10→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/2→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/1)、(S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシラン 1011.1 mg を無色油状化合物として得た。収率 90.1%。光学純度 100% ee。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.30 (5H, m), 5.11 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 3.65–3.59 (1H, m), 3.30–3.24 (1H, m), 3.15–3.05 (1H, m), 2.79–2.77 (1H, m), 2.60–2.59 (1H, m)

(実施例 8) (S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造

実施例 5 及び実施例 6 で得られた (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-ブロモ-2-プロパノール 250.3 mg と 371.6 mg を合わせ、メタノール 6 ml に溶解させ、室温下に、炭酸カリウム 343.6 mg (2.49 mmol、115 mol%) を添加し、同温度で 30 分攪

拌した。反応液に酢酸 166.7 mg (2.77 mmol) を添加した後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮物にジエチルエーテル 5 ml / ヘキサン 5 ml の混合溶媒を加え、不溶固体をシリカゲルの短カラムを通して濾過、固体及びシリカゲルをジエチルエーテル 5 ml / ヘキサン 5 ml の混合溶媒で 3 回洗浄した。濾液を減圧濃縮後、真空乾燥して、(S) - 2 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシラン 389.8 mg を黄色油状化合物として得た。収率 87.2%。光学純度 100% ee。

(実施例 9) (2R/S, 4R) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オンの製造

(R) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール 1078.7 mg (4.79 mmol) を塩化メチレン 20 ml に懸濁させ、氷冷下に塩化チオニル 0.9 ml (12.34 mmol, 258 mol%) を一括添加した。さらにトリエチルアミン 3.4 ml (24.39 mmol, 509 mol%) を 5 分かけて滴下した。滴下終了後、氷冷下に 90 分、室温で 30 分攪拌した。反応混合物を 4N 塩酸 2 ml を含有する水 30 ml 中に室温下で加え、塩化メチレン 10 ml を追加して抽出、分液した。水層を塩化メチレン 20 ml でさらに 1 回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出液: ジエチルエーテル / ヘキサン = 1 / 5 → 塩化メチレン / ヘキサン = 1 / 5 → ジエチルエーテル / ヘキサン = 1 / 5 → ジエチルエーテル / ヘキサン = 1 / 2 → ジエチルエーテル / ヘキサン = 2 / 1)、(2R/S, 4R) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン 1271.6 mg を橙黄色油状のジアステレマー混合物として得た。収率 97.9%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.31 (5H, m), 5.37, 5.07 (1H, bs × 2), 5.13 (2H, s), 5.02-5.08, 4.22-4.19 (2H, m × 2), 4.74-4.70, 3.67-3.65 (2H, m × 2), 4.53-4.41, 3.58-3.41 (1H, m × 2)

(実施例10) (R)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-クロロ-2-プロパノールの製造

実施例9で得られた(2R/S, 4R)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-1,3,2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン1271.6 mgをアセトニトリル20 mlに溶解させ、室温下に塩化リチウム620 mg(14.6 mmol、312 mol%)を添加し、一夜還流、攪拌した。途中10時間後に反応の進行度合いを薄層クロマトグラフィーにより確認したところ、原料の残存がかなり多かったので、ジオキサン20 mlを追加して還流、攪拌を継続した。ジオキサン添加後13時間経った時点で再度反応進行度合いを調べた結果、未だ原料消失に至っていなかったため、還流を開始してから27時間後にジメチルホルムアミド10 mlを追加し、さらに還流、攪拌を合計34時間まで続けた。室温まで反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下に濃縮、留去した後、4N 塩酸2 mlを含有する水50 mlを加え、ジエチルエーテル25 mlにて抽出した。水層をジエチルエーテル25 mlにてさらに3回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をシリカゲルの短カラムを通して濾過し、さらにジエチルエーテル20 mlによりシリカゲルを洗浄、濾液を得た。これを減圧濃縮した後、真空乾燥して、(R)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-クロロ-2-プロパノール1018.5 mgを橙色油状化合物として得た。収率89.2%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.32 (5H, m), 5.12 (1H, bs), 5.11 (2H, s), 4.10-3.94 (1H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 3.48-3.46 (1H, m), 3.34-3.28 (1H, m), 3.14 (1H, bs)

(実施例11) (R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造

実施例10で得られた(R)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-クロロ-2-プロパノール1018.5 mgをトルエン13 mlに溶解させ、氷冷下に、60%油性水素化ナトリウム190.8 mg(4.77 mmol、114 mol%)を添加し、直ちに窒素雰囲気とした。同温度で90

分攪拌した後、酢酸34 mg (0.57 mmol) を添加して反応を停止した。反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出液: ヘキサン→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/5→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/3→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/2→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/1)、(R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシラン594.8 mgを黄色油状化合物として得た。収率68.7%。光学純度99.9% ee。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.30 (5H, m), 5.11 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 3.65–3.59 (1H, m), 3.30–3.24 (1H, m), 3.15–3.05 (1H, m), 2.79–2.77 (1H, m), 2.60–2.59 (1H, m)

(実施例12) (2R/S, 4S)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)-1,3,2 $\lambda^4$ -ジオキサチオラン-2-オンの製造

(S)-1-(N-ベンゾイルアミノ)-2,3-プロパンジオール420 mg (2.15 mmol) を塩化メチレン15 ml に懸濁させ、氷冷下に塩化チオニル0.42 ml (5.76 mmol、268 mol%) を一括添加した。さらにトリエチルアミン1.8 ml (12.91 mmol、600 mol%) を5分かけて滴下した。滴下終了後、氷冷下に75分攪拌した。反応混合物に4N 塩酸1.5 ml を含有する水20 ml を氷冷下で加え、塩化メチレン5 ml を追加して抽出、分液した。水層を塩化メチレン15 ml でさらに1回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出液: 塩化メチレン/ヘキサン=1/2→塩化メチレン/ヘキサン=1/1→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/3→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/2→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/1→ジエチルエーテル/ヘキサン=2/1→ジエチルエーテル)、(2R/S, 4S)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)-1,3,2 $\lambda^4$ -ジオキサチオラン-2-オン417.1 mg を橙黄色固体状のジアステレマー混合物として得た。収率80.4%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89–7.75 (2H, m),

7.57-7.41 (3H, m), 6.97, 6.54 (1H, bs×2), 5.21-5.14, 4.97-4.89 (1H, m×2), 4.81-4.75, 4.60-4.54, 4.53-4.46, 4.31-4.25 (2H, m×4), 4.20-4.11, 3.86-3.70 (2H, m×2)

(実施例13) (S)-1-(N-ベンゾイルアミノ)-3-ブロモ-2-プロパノールの製造

実施例12で得られた(2R/S, 4S)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)-1,3,2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン417.1 mgをテトラヒドロフラン15 mlに溶解させ、室温下に、臭化リチウム615 mg(7.08 mmol、410mol%)を添加し、5時間還流、攪拌した。室温まで反応混合物を冷却し、溶媒を減圧留去した。濃縮物に4N 塩酸1 mlを含有する水5 mlを加え、ジエチルエーテル10 mlで4回抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥して、(S)-1-(N-ベンゾイルアミノ)-3-ブロモ-2-プロパノール404.6 mgを淡茶黄色固体状化合物として得た。収率90.7%。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84-7.75 (2H, m), 7.57-7.41 (3H, m), 6.83, 6.67 (1H, bs×2), 4.11-4.02 (1H, m), 3.86-3.78 (1H, m), 3.62-3.54 (1H, m), 3.49-3.41 (2H, m)

(実施例14) (S)-2-(N-ベンゾイルアミノメチル)オキシランの製造

実施例13で得られた(S)-1-(N-ベンゾイルアミノ)-3-ブロモ-2-プロパノール404.6 mgをメタノール10 mlに溶解させ、氷冷下に、炭酸カリウム225.1 mg(1.63 mmol、104mol%)を添加し、同温度で2.5時間攪拌した。途中、2時間反応させた後に、反応加速のため炭酸カリウム50.8 mg(0.37 mmol、23mol%)を追加した。さらに室温下に1時間攪拌した後、反応液に酢酸2滴を添加し、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮物に酢酸エチル5 ml/ヘキサン1.7 mlの混合溶媒を加え、不溶固体をシリカゲルの短カラムを通してすばやく濾過、固体及びシリカゲルを酢酸エチル15 ml/ヘキサン5 mlの混合溶媒で2回洗



浄した。濾液を減圧濃縮後、真空乾燥して、(S)-2-(N-ベンゾイルアミノメチル)オキシラン232.2 mgを橙黄色固体状化合物として得た。収率83.6%。光学純度100% ee。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84-7.75 (2H, m), 7.56-7.40 (3H, m), 6.49 (1H, bs), 3.98-3.89 (1H, m), 3.58-3.48 (1H, m), 3.25-3.20 (1H, m), 2.85-2.81 (1H, m), 2.68-2.64 (1H, m)

(実施例15) (2R/S, 4R)-4-フタルイミドメチルー1, 3, 2 $\lambda^4$ -ジオキサチオラン-2-オンの製造

(R)-1-フタルイミド-2, 3-プロパンジオール2.57 g (11.62 mmol)を二塩化エタン55 mlに懸濁させ、氷冷下に塩化チオニル4.05 g (34.04 mmol, 293 mol%)を2分間で滴下し、同温度で15分、さらに室温で20分攪拌した。再度氷冷とし、ピリジン5.6 ml (69.24 mmol, 596 mol%)を2分間で滴下した。滴下終了後、ピリジンの入っていた滴下ロートを二塩化エタン5 mlで洗い込み、同温度で1時間、室温で15時間攪拌した。反応混合物に濃塩酸0.5 mlを含有する水50 mlを室温下に加え、抽出、分液した。水層を塩化メチレン15 mlでさらに2回抽出し、全有機層を乾燥することなく減圧濃縮、真空乾燥して、(2R/S, 4R)-4-フタルイミドメチルー1, 3, 2 $\lambda^4$ -ジオキサチオラン-2-オン3.41 gを淡黄白色固体状のジアステレマー混合物として得た。収率定量的。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91-7.85 (2H, m), 7.79-7.73 (2H, m), 5.26-5.18, 4.43-4.38 (1H, m $\times$ 2), 4.83-4.73 (1H, m), 4.68-4.57 (1H, m), 4.26-4.11 (1H, m), 4.02-3.83 (1H, m)

(実施例16) (R)-1-フタルイミド-3-ブロモ-2-プロパノールの製造

実施例15で得られた(2R/S, 4R)-4-フタルイミドメチルー1, 3, 2 $\lambda^4$ -ジオキサチオラン-2-オン3.41 gをアセトン70 mlに溶

解させ、室温下に、臭化リチウム 3.6 g (41.45 mmol、357 mol%) を添加し、9 時間還流、撈拌した。室温まで反応混合物を冷却し、溶媒を減圧留去した。濃縮物に濃塩酸 2 ml を含有する水 40 ml を加え、ジエチルエーテル 50 ml で抽出した。水層をジエチルエーテル 25 ml でさらに 2 回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥して、(R)-1-フタルイミド-3-ブロモ-2-プロパノール 3.46 g を淡黄白色固体状化合物として得た。収率定量的。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89–7.83 (2H, m), 7.79–7.74 (2H, m), 4.20–4.13 (1H, m), 3.99–3.84 (2H, m), 3.58–3.45 (2H, m), 3.13 (1H, bs)

(実施例 17) (R)-2-(フタルイミドメチル) オキシランの製造

60%油性水素化ナトリウム 269 mg (6.73 mmol、196 mol%) をテトラヒドロフラン 10 ml に懸濁させ、実施例 16 で得られた (R)-1-フタルイミド-3-ブロモ-2-プロパノール 1023 mg を室温下に一括添加し、直ちに窒素雰囲気とした。同温度で 18 時間撈拌した後、酢酸 249.1 mg (4.15 mmol) を酢酸エチル 10 ml に溶解した溶液を添加して反応を停止した。反応混合物に酢酸エチル 10 ml と水 20 ml を追加し、生成物を抽出、分液した。水層を酢酸エチル 20 ml でさらに 2 回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥して、淡黄白色固体を得た。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し

(溶出液: 塩化メチレン/ヘキサン = 1/2  $\rightarrow$  ジエチルエーテル/ヘキサン = 1/2  $\rightarrow$  ジエチルエーテル  $\rightarrow$  ジエチルエーテル/塩化メチレン = 2/1)、(R)-2-(フタルイミドメチル) オキシラン 632.2 mg を白色固体状化合物として得た。収率 90.6%。光学純度 98.9% ee。

尚、光学純度分析は以下の条件で分析した。

カラム: CHIRALPAK AD-H 4.6 mm I. D.  $\times$  250 mm

移動相: n-ヘキサン/イソプロパノール = 90/10 (vol/vol)

流速: 1.0 ml/min

検出: UV 254 nm

カラム温度: 30 °C

注入量: 3  $\mu$ l

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90–7.85 (2H, m), 7.78–7.72 (2H, m), 4.00–3.93 (1H, m), 3.85–3.78 (1H, m), 3.27–3.23 (1H, m); 2.83–2.79 (1H, t), 2.71–2.67 (1H, m)

(実施例 18) (R)-2-(フタルイミドメチル) オキシランの製造

実施例 16 で得られた (R)-1-フタルイミド-3-ブロモ-2-プロパノール 2.43 g をトルエン 25 ml に懸濁させ、室温、窒素雰囲気下に 28 % ナトリウムメトキシドメタノール溶液 2.16 g (11.2 mmol、137 mol %) を添加した。同温度で 1.5 時間攪拌した後、水 25 ml を添加して反応を停止した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチル 25 ml でさらに 1 回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥して、(R)-2-(フタルイミドメチル) オキシラン 0.94 g を微黄白色固体状化合物として得た。収率 56.7 %。光学純度 98.9 % ee。

## 【0017】

### 【発明の効果】

本発明は、上述の構成よりなるので、農薬、医薬品等の製造中間体として有用な光学活性 1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンを効率的、かつ工業的に有利に製造することができる。また、該光学活性エポキシプロパン製造のための新規合成中間体が提供される。

## 【書類名】

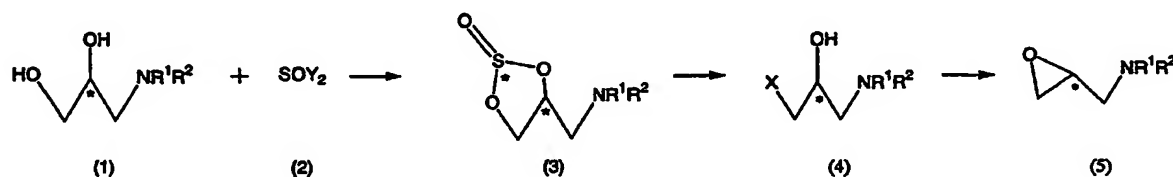
要約書

## 【要約】

【課題】 光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの効率的かつ工業的に有利な製造方法の提供並びにその新規合成中間体およびそれらの製造方法の提供。

【解決手段】 光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオール(1)を(2)で表される化合物と反応させ、新規な光学活性環状サルファイト(3)に変換し、さらに光学活性ハロヒドリン誘導体(4)に変換、塩基存在下に環化することによる光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法。

## 【化1】



【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-362343
受付番号	50201893915
書類名	特許願
担当官	第二担当上席 0091
作成日	平成14年12月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年12月13日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-362343

出願人履歴情報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日 1990年 8月27日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
氏 名 鐘淵化学工業株式会社
2. 変更年月日 2003年 4月 7日  
[変更理由] 名称変更  
住所変更  
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
氏 名 鐘淵化学工業株式会社
3. 変更年月日 2003年 4月 7日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
氏 名 鐘淵化学工業株式会社